

(10)



Europäisches Patentamt  
European Patent Office  
Office européen des brevets

(11) Veröffentlichungsnummer:

**0 094 564**  
**A2**

(12)

# EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(21) Anmeldenummer: 83104412.8

(22) Anmeldetag: 05.05.83

(51) Int. Cl.<sup>3</sup>: **C 07 D 405/06**  
**C 07 D 405/14, A 01 N 43/64**  
**A 01 N 43/50, A 61 K 31/41**  
**//C07C25/24, C07D303/08**

(30) Priorität: 14.05.82 DE 3218129  
14.05.82 DE 3218130

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:  
23.11.83 Patentblatt 83/47

(84) Benannte Vertragsstaaten:  
AT BE CH DE FR GB IT LI NL SE

(71) Anmelder: BASF Aktiengesellschaft  
Carl-Bosch-Strasse 38  
D-6700 Ludwigshafen(DE)

(72) Erfinder: Janssen, Bernd, Dr.  
Lauechnerstrasse 18a  
D-6700 Ludwigshafen(DE)

(72) Erfinder: Meyer, Norbert, Dr.  
Stahlbuehling 155a  
D-6802 Ladenburg(DE)

(72) Erfinder: Pommer, Ernst-Heinrich, Dr.  
Berliner Platz 7  
D-6703 Limburgerhof(DE)

(72) Erfinder: Ammermann, Eberhard, Dr.  
Sachsenstrasse 3  
D-6700 Ludwigshafen(DE)

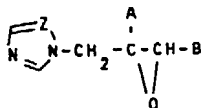
(72) Erfinder: Kohlmann, Friedrich-Wilhelm, Dr.  
An der Duene 6  
D-2082 Moorrege(DE)

(72) Erfinder: Wesenberg, Walter  
Dorfstrasse 16  
D-2421 Bujendorf ueber Eutin(DE)

(72) Erfinder: Heberle, Wolfgang, Dr.  
An der Duene 4  
D-2082 Moorrege(DE)

(64) Azolymethyloxirane, ihre Herstellung und Verwendung als Arznei- und Pflanzenschutzmittel.

(67) Es werden Verbindungen der Formel



worin A, B and Z die in der Beschreibung angegebene Bedeutung haben, sowie deren Herstellung beschrieben. Die Verbindungen eignen sich als Antimykotika und als Fungizide.

EP 0 094 564 A2

BASF Aktiengesellschaft

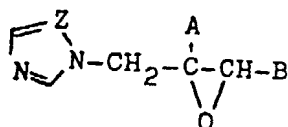
O.Z. 0050/35922/  
35923

Azolylmethyloxirane, ihre Herstellung und Verwendung als  
Arznei- und Pflanzenschutzmittel

Die Erfindung betrifft neue Azolverbindungen, Verfahren zu  
deren Herstellung, diese enthaltende therapeutische  
Mittel, die als Antimykotika verwendet werden können und  
deren Verwendung bei der Heilung von Krankheiten sowie  
Fungizide, die diese Verbindungen enthalten.

Es sind zahlreiche antimykotische Mittel, wie z.B. Micon-  
azol (DE-OS 19 40 388) bekannt. Ihre Wirkungen befriedigen  
nicht immer (Lit.: Chemotherapy 22, 1 (1976); Dtsch.  
Apoth. Ztg. 118, 1269 (1978); Z. Hautkr. 56, 1109 (1981)).  
Es ist weiter bekannt, Azolverbindungen, z.B. Azolylmethyl-  
carbinole oder Azolylmethylketone (DE-OS 24 31 407,  
FR-PS 2 249 616) als Fungizide zu verwenden. Der vor-  
liegenden Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, neue und  
wirksamere Antimykotika bzw. Fungizide zur Verfügung zu  
stellen.

Es wurde nun gefunden, daß Verbindungen der Formel I



(I).

in der

A und B gleich oder verschieden sind und Alkyl mit 1 bis  
4 Kohlenstoffatomen, Naphthyl, Biphenyl oder Phenyl be-  
deuten, wobei der Phenylrest durch Halogen, Nitro, Alkyl,  
Alkoxy oder Halogenalkyl mit jeweils 1 bis 4 Kohlenstoff-  
atomen, Phenoxo sowie den Phenylsulfonylrest substituiert  
sein kann,

Z für die CH-Gruppe oder ein Stickstoffatom steht sowie  
deren physiologisch bzw. für Pflanzen verträgliche Säure-  
WK/St

additions-Salze gute antimikrobielle, insbesondere antimykotische, und fungizide Eigenschaften aufweisen.

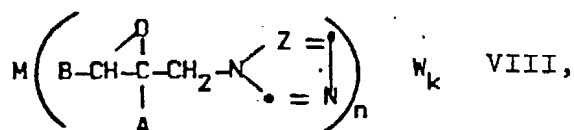
Die neuen Verbindungen der Formel I enthalten chirale Zentren und werden im allgemeinen in Form von Racematen oder als Diastereomerengemische von erythro- sowie threo-Formen erhalten. Die erythro- und threo-Diastereomeren lassen sich bei den erfindungsgemäßen Verbindungen beispielsweise aufgrund ihrer unterschiedlichen Löslichkeit oder durch Säulenchromatographie trennen und in reiner Form isolieren. Aus solchen einheitlichen Diastereomerenpaaren kann man mit bekannten Methoden einheitliche Enantiomere erhalten. Als antimikrobielle Mittel kann man sowohl die einheitlichen Diastereomere bzw. Enantiomere wie auch deren bei der Synthese anfallende Gemische verwenden. Entsprechendes gilt für die fungiziden Mittel.

A und B bedeuten beispielsweise: Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, sek.-Butyl, iso-Butyl, tert.-Butyl, 1-Naphthyl, 2-Naphthyl, p-Biphenyl, Phenyl, 2-Chlorphenyl, 3-Chlorphenyl, 4-Chlorphenyl, 4-Fluorphenyl, 4-Bromphenyl, 2,4-Dichlorphenyl, 3,4-Dichlorphenyl, 3,5-Dichlorphenyl, 3-Chlor-4-methylphenyl, 2-Methoxyphenyl, 3-Methoxyphenyl, 2,4-Dimethoxyphenyl, 3,4-Dimethoxyphenyl, 4-Methoxyphenyl, 4-Ethoxyphenyl, 4-tert.-Butoxyphenyl, 4-Methylphenyl, 4-Ethylphenyl, 4-Isopropylphenyl, 4-tert.-Butylphenyl, 4-Phenoxyphenyl, 3-Phenoxyphenyl, 3-Nitrophenyl, 4-Nitrophenyl, 3-Trifluormethylphenyl, 4-Trifluormethylphenyl und 4-Phenylsulfonylphenyl.

Bevorzugt sind: Methyl, tert.-Butyl, Phenyl, 4-Chlorphenyl, 4-Bromphenyl, 2,4-Dichlorphenyl und 4-tert.-Butylphenyl.

Als übliche Säuren zur Bildung physiologisch verträglicher Salze kommen vorzugsweise Halogenwasserstoffsäuren, wie z.B. Chlorwasserstoffsäure und Bromwasserstoffsäure, insbesondere die Chlorwasserstoffsäure, mit der die erfindungsgemäßen Verbindungen besonders gut kristallisierende Salze bilden, in Frage, ferner Phosphorsäure, Salpetersäure, Schwefelsäure, mono- und bifunktionelle Carbon-säuren und Hydroxycarbonsäuren, wie Essigsäure, Oxalsäure, Maleinsäure, Bernsteinsäure, Fumarsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Salicylsäure, Sorbinsäure, Milchsäure sowie Sulfonsäuren, P-Toluolsulfonsäure und 1,5-Naphthalindisulfonsäure.

Säureadditionssalze für Fungizide sind beispielsweise die Hydrochloride, Bromide, Sulfate, Nitrate, Phosphate, Oxalate oder Dodecyl-benzolsulfonate. Die Wirksamkeit der Salze geht auf das Kation zurück, so daß die Wahl des Anions beliebig ist. Nichtphytotoxische Anionen werden bevorzugt. Sie werden hergestellt durch Umsetzung der Azolymethyloxirane mit den entsprechenden Säuren. Metallkomplexe sind Verbindungen der Formel VIII



in der A, B und X die oben angegebene Bedeutung haben und M ein Metall, z.B. Kupfer, Zink, Zinn, Mangan, Eisen, Kobalt oder Nickel bedeutet, W für das Anion einer anorganischen Säure steht, z.B. Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure oder Bromwasserstoffsäure und n und k 1, 2, 3 oder 4 bedeuten. Sie werden hergestellt durch Umsetzung der Azolymethyloxirane mit den entsprechenden Metallsalzen.

Die neuen Verbindungen der Formel I lassen sich herstellen, indem man

a) eine Verbindung der Formel II

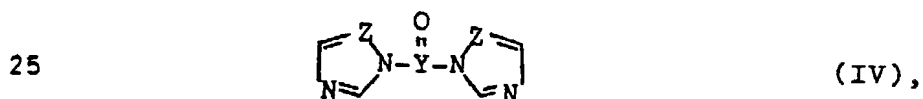


10 in welcher A und B die angegebenen Bedeutungen haben und L eine nukleophil substituierbare Abgangsgruppe darstellt, mit einer Verbindung der Formel III



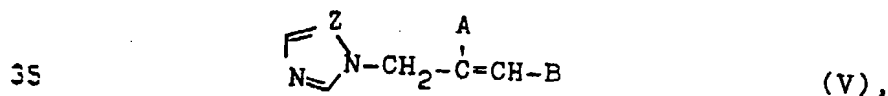
15 in der Me ein Wasserstoffatom oder ein Metallatom bedeutet und Z für eine CH-Gruppe oder ein Stickstoffatom steht, zur Umsetzung bringt, oder

20 b) eine Verbindung der Formel II, in der A und B die oben angegebenen Bedeutungen haben und L für eine Hydroxygruppe steht, mit einer Verbindung der Formel IV



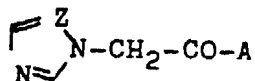
30 in welcher Z die angegebene Bedeutung hat und Y ein Kohlenstoff- oder ein Schwefelatom bedeutet, zur Reaktion bringt oder

c) eine Verbindung der Formel V



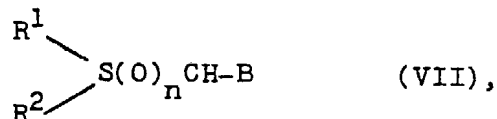
in welcher Z, A und B die angegebene Bedeutung haben, epoxidiert oder

d) eine Verbindung der Formel VI



(VI),

in welcher Z und A die angegebene Bedeutung haben, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel VII



in welcher B die angegebene Bedeutung hat,  $\text{R}^1$  sowie  $\text{R}^2$ , die gleich oder verschieden voneinander sein können, eine Methyl- oder Phenyl-Gruppe bedeuten und n Null oder Eins bedeutet, zur Reaktion bringt und die so erhaltenen Verbindungen gegebenenfalls in ihre Salze mit physiologisch verträglichen Säuren überführt.

Die Reaktion a) erfolgt - falls Me ein Wasserstoffatom bedeutet - gegebenenfalls in Gegenwart eines Lösungs- oder Verdünnungsmittels, gegebenenfalls unter Zusatz einer anorganischen oder organischen Base und gegebenenfalls unter Zusatz eines Reaktionsbeschleunigers bei Temperaturen zwischen 10 und 120°C. Zu den bevorzugten Lösungs- oder Verdünnungsmitteln gehören Ketone wie Aceton, Methylethylketon oder Cyclohexanon, Nitrile wie Acetonitril, Ester wie Essigsäureethylester, Ether wie Diethylether, Tetrahydrofuran oder Dioxan, Sulfoxide wie Dimethylsulfoxid, Amide wie Dimethylformamid, Dimethylacetamid oder N-Methylpyrrolidon, ferner Sulfolan oder entsprechende Gemische.

5 Geeignete Basen, die gegebenenfalls auch als säurebindende Mittel bei der Reaktion verwendet werden können, sind beispielsweise Alkalihydroxide wie Lithium-, Natrium- oder Kaliumhydroxid; Alkalicarbonat wie Natrium- oder Kaliumcarbonat oder Natrium- und Kaliumhydrogencarbonat, Überschüsse an 1,2,4-Triazol, Pyridin oder 4-Dimethylaminopyridin. Es können aber auch andere übliche Basen verwendet werden.

10 Als Reaktionsbeschleuniger kommen vorzugsweise Metallhalogenide wie Natriumiodid oder Kaliumiodid, quaternäre Ammoniumsalze wie Tetrabutylammoniumchlorid, -bromid oder -iodid, Benzyl-tri-ethylammoniumchlorid oder -bromid oder Kronenether wie 12-Krone-4, 15-Krone-5, 18-Krone-6, Di-  
15 benzo-18-Krone-6 oder Dicyclohexano-18-Krone-6 in Frage.

Die Umsetzung wird im allgemeinen bei Temperaturen zwischen 20 und 150°C, drucklos oder unter Druck, kontinuierlich oder diskontinuierlich durchgeführt.

20 Ist Me ein Metallatom wird die Reaktion a) gegebenenfalls in Gegenwart eines Lösungs- oder Verdünnungsmittels und gegebenenfalls unter Zusatz einer starken anorganischen oder organischen Base bei Temperaturen zwischen -10 und  
25 120°C durchgeführt. Zu den bevorzugten Lösungs- oder Verdünnungsmitteln gehören Amide wie Dimethylformamid, Diethylformamid, Dimethylacetamid, Diethylacetamid, N-Methylpyrrolidon, Hexamethyl-phosphortriamid, Sulfoxide wie Dimethylsulfoxid und schließlich Sulfolan.

30 Geeignete Basen, die gegebenenfalls auch als säurebindende Mittel bei der Reaktion verwendet werden können, sind beispielsweise Alkalihydride wie Lithium-, Natrium- und Kaliumhydrid, Alkaliamide wie Natrium- und Kaliumamid,  
35 ferner Natrium- oder Kalium-tert.-butoxid, Lithium-,

Natrium- oder Kalium-triphenylmethyl und Naphthalin-  
-lithium, -natrium oder -kalium.

Für die Reaktion b) kommen als Verdünnungsmittel polare  
organische Lösungsmittel wie Nitrile, z.B. Acetonitril,  
Sulfoxide, z.B. Dimethylsulfoxid, Formamide, z.B. Dimethyl-  
formamid, Ketone, z.B. Aceton, Ether, z.B. Diethylether,  
Tetrahydrofuran und insbesondere Chlorkohlenwasserstoffe,  
z.B. Methylenchlorid und Chloroform, in Frage.

Man arbeitet im allgemeinen zwischen 0 und 100°C, vorzugs-  
weise bei 20 bis 80°C. Bei Anwesenheit eines Lösungs-  
mittels wird zweckmäßigerweise beim Siedepunkt des je-  
weiligen Lösungsmittels gearbeitet.

Bei der Durchführung des Verfahrens b) setzt man auf 1 Mol  
der Verbindung der Formel II ( $L = OH$ ), vorzugsweise etwa  
1 Mol Carbonyl-bis-1,2,4-triazol-(1) bzw. Carbonyl-bis-  
imidazol-(1) oder 1 Mol Sulfonyl-bis-1,2,4-triazol-(1)  
bzw. Sulfonyl-bis-imidazol-(1) ein oder erzeugt Sulfonyl-  
bis-1,2,4-triazol-(1) bzw. Sulfonyl-bis-imidazol-(1) in  
situ. Zur Isolierung der Verbindungen der Formel I wird  
das Lösungsmittel abdestilliert, der Rückstand mit einem  
organischen Solvens aufgenommen und mit Wasser gewaschen.

Die neuen Ausgangsverbindungen II erhält man durch  
Epoxidierung der entsprechenden Olefine IX:



(vgl. G. Dittus in Houben-Weyl-Müller, Methoden der  
organischen Chemie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1965,  
Bd. VI, 3, Seite 385 ff).



Die Verbindung IX stellt man her, indem man Olefine der Formel X



nach bekannten Methoden in Allylposition halogeniert oder oxidiert.

Geeignete Halogenierungsreagenzien sind N-Chlor- und N-Bromsuccinimid in halogenierten Kohlenwasserstoffen wie Tetrachlorkohlenstoff, Trichlorethan oder Methylenchlorid bei Temperaturen zwischen 20 und 100°C. Zur Allyloxydation verwendet man Perester wie Perbenzoesäure-tert.-butylester oder Peressigsäure-tert.-butylester in Anwesenheit eines Schwermetallsalzes wie z.B. Kupfer-I-chlorid oder Kupfer-I-bromid. Man arbeitet in inerten Lösungsmitteln bei Temperaturen zwischen 10 und 100°C.

Die so erhaltenen Allyl-halogenide bzw. -alkohole IX werden anschließend in die entsprechenden Epoxide II (L=Halogen, OH) übergeführt. Dazu oxidiert man die Olefine IX mit Peroxycarbonsäuren wie Perbenzoesäure, 3-Chlorperbenzoesäure, 4-Nitroperbenzoesäure, Monoperphthalsäure, Peressigsäure, Perpropionsäure, Permaleinsäure, Monoperbernsteinsäure, Perpelargonsäure oder Trifluorperessigsäure in indifferenten Lösungsmitteln, vorzugsweise chlorierten Kohlenwasserstoffen, z.B. Methylenchlorid, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, Dichlorethan, aber gegebenenfalls auch in Essigsäure, Essigester, Aceton oder Dimethylformamid, gegebenenfalls in Gegenwart eines Puffers wie Natriumacetat, Natriumcarbonat, Natriumhydrogencarbonat, Dinatriumhydrogenphosphat, Triton B. Man arbeitet zwischen 10 und 100°C und katalysiert die Reaktion gegebenenfalls z.B. mit Iod, Natriumwolframat oder Licht. Zur Oxidation eignen sich auch alkalische Lösungen von Wasserstoffper-

oxid (ca. 30 %ig) in Methanol, Ethanol, Aceton oder Acetonitril bei 25 bis 30°C sowie Alkylhydroperoxide, z.B. tert.-Butylhydroperoxid, unter Zusatz eines Katalysators, z.B. Natriumwolframat, Perwolframsäure, Molybdänhexacarbonyl oder Vanadylacetylacetonat. Die genannten Oxidationsmittel lassen sich z.T. in situ erzeugen.

Während die so erhaltenen Epoxihalogenide II (L=Halogen) gemäß Verfahren a) sofort umgesetzt werden können, läßt man die entsprechenden Epoxialkohole II (L=OH) entweder mit Verbindungen der Formel IV gemäß Verfahren b) reagieren oder überführt dieselben in reaktive Ester, die dann mit den Verbindungen III gemäß Verfahren a) umgesetzt werden.

Die Darstellung der reaktiven Ester die mit III umgesetzt werden, erfolgt nach allgemein bekannten Methoden (Houben-Weyl-Müller, Methoden der organischen Chemie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1955, Band 9, Seiten 388, 663, 671). Solche Ester sind beispielsweise Methansulfonsäureester, Trifluormethansulfonsäureester, 2,2,2-Trifluormethansulfonsäureester, Nonafluorbutansulfonsäureester, 4-Methylbenzolsulfonsäureester, 4-Brombenzolsulfonsäureester, 4-Nitrobenzolsulfonsäureester oder Benzolsulfonsäureester.

Die zum Teil unbekannten Verbindungen X lassen sich entsprechend allgemein bekannten Verfahren zur Olefinsynthese (Houben-Weyl-Müller, Methoden der organischen Chemie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1972 Bd. V, 1b) herstellen.

Das Verfahren c) erfolgt analog der Epoxidierung der Verbindungen IX.

"Die Ausgangsverbindungen V sind z.T. bekannt (DE-OS 25 49 798) oder lassen sich nach den dort angegebenen Methoden herstellen.

- 5 Für das erfindungsgemäße Verfahren d) setzt man literaturbekannte Azolylketone (z.B. DE-OS 20 63 857) der Formel VI mit Schwefelderivaten der Formel VII um.

10 Die Alkylidensulfurane VII ( $n = 0$ ) und Oxysulfurane VII ( $n = 1$ ) werden nach bekannten allgemeinen Methoden (z.B. H.O. House, Modern Synthetic Reactions, 2nd Ed., W.A. Benjamin, Menlo Park 1972, S. 712 ff) in situ hergestellt und in inerten Lösungsmitteln, vorzugsweise Ethern wie Diethylether, Tetrahydrofuran oder Mischungen aus  
15 beiden oder in Kohlenwasserstoffen wie Pentan, Hexan oder Petrolethern bei Temperaturen zwischen  $-78$  und  $30^{\circ}\text{C}$  mit den Azolylketonen VI umgesetzt.

20 Die so erhaltenen Verbindungen der Formel I werden nach üblichen Methoden isoliert, gegebenenfalls gereinigt und gegebenenfalls mit Säuren zu Salzen umgesetzt.

25 Überraschenderweise zeigen die erfindungsgemäßen Azol-derivate neben einer guten antibakteriellen und antimykotischen in-vitro-Wirksamkeit eine bessere, therapeutisch nutzbare in-vivo-Wirksamkeit, insbesondere gegen Dermatophyten und Candida, als bekannte Präparate. Die erfindungsgemäßen Wirkstoffe stellen somit eine wertvolle  
30 Bereicherung der Pharmazie dar.

Die Wirkung gegen Dermatophyten, Bakterien und Protozoen kann nach Methoden, wie sie beispielsweise in P. Klein, Bakteriologische Grundlagen der chemotherapeutischen Laboratoriumspraxis, Springer-Verlag Berlin, 1957, beschrieben wird, aufgezeigt werden. Die überraschende  
35

Wirkung gegenüber Hefen wurde im Pseudomyzel- und Myzelphasentest mit *Candida albicans* nachgewiesen (vgl. DE-OS 30 10 093). Es wurde geprüft, welche minimalen Hemmkonzentrationen (MHK-Werte) im Agardilutionstest erreicht werden. In der Tabelle 1 sind die Ergebnisse zusammengefaßt.

10

15

20

25

30

35

Tabelle 1

## Antimikrobielle Wirksamkeit der neuen Verbindungen in vitro

Substanz Minimale Hemmkonzentration (MHK) µg/ml  
des Bei- Epid. Microsp. Trichoph. Cand.alb. Abs. Aps.fum. Mucor Staph. Strept. E.coli Trichom. Entamoeb  
spieles flocco. ferrug. ment. corym. pus. sur. faeco. muta- vag. hist.  
Nr. 157 5 21 H M 1 2 6 SQ 511 8043 flor

6	0,125	0,0625	0,125	32	<0,0039	8	0,0625	4	16	16	>128	>16	-
7	1	0,25	1	16	0,0156	1	4	2	16	16	>128	>16	-
9	1	0,25	1	>1	<0,125	4	16	2	128	128	>128	>16	-
1	0,5	0,125	0,5	16	<0,0039	0,5	1	1	16	128	>128	>16	-
3	4	2	8	>128	<0,125	2	>128	1	32	>128	>128	>16	-
18	0,25	0,25	0,5	>16	0,125	32	0,5	16	4	2	>128	>16	>1
21	16	8	16	2	1	16	>128	8	8	2	>128	>16	>1
47	1	0,25	1	64	0,0156	2	16	2	8	4	>128	>16	>1
29	2	2	2	128	0,25	8	16	4	16	4	>128	>16	>1
30	8	2	8	64	2	16	>128	8	>128	>128	>128	>16	>1

5 Auch im Modell der Meerschweinchen-Trichophytie (Trichophyton mentagrophytes) vgl. Heffter-Heubner: Handbuch d. exp. Pharmakologie, Vol. XVI/IIA, sind die neuen Verbindungen bei äußerlicher Anwendung besser wirksam als Vergleichssubstanzen.

10 Die neuen Substanzen sind auch oral wirksam wie sich aus der Behandlung der experimentellen Candidose an der Maus zeigen läßt. Hierzu wurden Gruppen von jeweils 10 ca. 20 g schweren Mäusen 2 Tage mit je 50 mg/kg Hydrocortison i.m. vorbehandelt, um ein gutes Angehen der Infektion zu erzielen. Die Mäuse wurden dann mit je 500.000 Candida albicans-Keimen i.v. infiziert und danach 4 Tage lang zwei-  
15 mal täglich mit je 100 mg/kg der zu prüfenden Substanzen oral behandelt.

20 Neben der infizierten Gruppe und der nicht behandelten Kontrollgruppe wurden zum Vergleich je eine Gruppe mit Referenzsubstanzen behandelt. Dabei zeigten die Prüfs-  
25 stanzen bessere  $DC_{50}$ -Werte als Referenzsubstanzen.

Im Modell der experimentellen Vaginitis mit Candida albicans an der Ratte konnten mit den Prüfs-  
25 substanzen in niedrigen therapeutischen Dosen nach oraler Gabe oder lokaler Behandlung volle Ausheilungen der Infektionen erreicht werden:

30 Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind daher besonders geeignet zur oralen und äußerlichen Behandlung von Pilz-  
35 infektionen an Mensch und Tier.

Als Indikationsgebiete an Mensch und Tier sind beispiels-  
weise zu nennen: Dermatomykosen, Dermatophytosen und Systemmykosen, insbesondere verursacht durch  
35 Dermatophyten - wie Species der Gattungen Epidermophyton,

Microsporum oder Trichophyton - Hefen - wie Species der Gattungen Candida- und Schimmelpilze - wie Species der Gattungen Aspergillus, Mucor oder Absidia -.

- 5 Die Verbindungen können allein oder zusammen mit anderen bekannten Wirkstoffen, insbesondere Antibiotika, verwendet werden.

10 Die Herstellung der chemotherapeutischen Mittel oder Zubereitungen, die mit üblichen festen, halbfesten oder flüssigen Trägerstoffen oder Verdünnungsmitteln und den üblicherweise verwendeten pharmazeutisch-technischen Hilfsstoffen entsprechend der gewünschten Applikationsart mit einer zur Anwendung geeigneten Dosierung erfolgt in  
15 üblicher Weise, insbesondere durch Vermischen (vgl. H. Sucker et al, Pharmazeutische Technologie, Thieme-Verlag, Stuttgart, 1978).

20 Als Darreichungsformen kommen beispielsweise Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen, wäßrige Lösungen, Suspensionen und Emulsionen, gegebenenfalls sterile injizierbare Lösungen, nichtwäßrige Emulsionen, Suspensionen und Lösungen, Salben, Cremes, Pasten, Lotions etc. in Betracht.

25 Die therapeutisch wirksame Verbindung ist in pharmazeutischen Zubereitungen vorzugsweise in einer Konzentration von 0,5 bis 90 Gewichtsprozent der Gesamtmischung vorhanden.

30 Im allgemeinen können bei oraler Verabfolgung sowohl in der Human- als auch in der Veterinärmedizin der oder die Wirkstoffe in Mengen von etwa 1,0 bis etwa 10,0, vorzugsweise 2 bis 6 mg/kg Körpergewicht pro Tag, vorzugsweise in  
35 Form mehrerer Einzelgaben zur Erzielung der gewünschten

Ergebnisse verabreicht werden. Es kann jedoch erforderlich sein, von den genannten Dosierungen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit von der Art und der Schwere der Erkrankung, der Art der Zubereitung und der Applikation des Arzneimittels, sowie dem Zeitraum bzw. Intervall, innerhalb welchem die Verabreichung erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der oben genannten Menge Wirkstoffe auszukommen, während in anderen Fällen die oben angeführte Wirkstoffmenge überschritten werden muß.

Die neuen Verbindungen wirken nicht nur gegen humanpathogene Pilze, sondern können auch als Fungizide in der Landwirtschaft eingesetzt werden.

Sie zeichnen sich hier durch eine hervorragende Wirksamkeit gegen ein breites Spektrum von pflanzenpathogenen Pilzen, insbesondere aus der Klasse der Ascomyceten und Basidiomyceten, aus. Sie sind zum Teil systemisch wirksam und können als Blatt- und Bodenfungizide eingesetzt werden. Ferner können sie auch im Materialschutz verwendet werden.

Besonders interessant sind die fungiziden Verbindungen für die Bekämpfung einer Vielzahl von Pilzen an verschiedenen Kulturpflanzen oder ihren Samen, insbesondere Weizen, Roggen, Gerste, Hafer, Reis, Mais, Baumwolle, Soja, Kaffee, Bananen, Erdnüsse, Zuckerrohr, Obst und Zierpflanzen im Gartenbau, sowie Gemüse - wie Gurken, Bohnen und Kürbisgewächse -.

Die neuen Verbindungen sind insbesondere geeignet zur Bekämpfung folgender Pflanzenkrankheiten:

35



5     " Erysiphe graminis (echter Mehltau) in Getreide, Erysiphe  
      cichoracearum (echter Mehltau) an Kürbisgewächsen,  
      Podosphaera leucotricha an Äpfeln, Uncinula necator an  
      Reben, Erysiphe polygoni an Bohnen, Sphaerotheca pannosa  
10    an Rosen, Puccinia-Arten an Getreide, Rhizoctonia solani  
      an Baumwolle sowie Helminthosporiumarten an Getreide,  
      Ustilago-Arten an Getreide und Zuckerrohr, Rhynchosporium  
      secale an Getreide, Venturia inaequalis (Apfelschorf),  
15    Botrytis cinerea an Erdbeeren und Reben, Septoria nodorum  
      an Getreide.

15    Die Verbindungen werden angewendet, indem man die Pflanzen  
      mit den Wirkstoffen besprüht oder bestäubt oder die Samen  
      der Pflanzen mit den Wirkstoffen behandelt. Die Anwendung  
      erfolgt vor oder nach der Infektion der Pflanzen oder  
      Samen durch die Pilze.

20    Folgende holz- und anstrichverfärbende Pilze, Moderfäule-  
      pilze und holzerstörende Pilze lassen sich beispielsweise  
      mit den erfindungsgemäßen Mitteln bekämpfen:  
      Aureobasidium pullulans, Sclerophoma pityophila,  
      Ceratocystis spec., Paecilomyces variotii, Hormiscium  
      spec., Stemphylium spec., Phoma violacea, Cladosporium  
      herbarum, Trichoderma viride, Chaetomium globosum,  
25    Humicola grisea, Merulius lacrimans, conioophora puteana,  
      Lentinus lepideus, Lenzites trabea, Trametes versicolor,  
      Stereum hirsutum, Fomes annosus.

30    Die neuen Substanzen können in die üblichen Formulierungen  
      übergeführt werden, wie Lösungen, Emulsionen,  
      Suspensionen, Stäube, Pulver, Pasten und Granulate. Die  
      Anwendungsformen richten sich ganz nach den Verwendungs-  
      zwecken; sie sollten in jedem Fall eine feine und gleich-  
      mäßige Verteilung der wirksamen Substanz gewährleisten.  
35    Die Formulierungen werden in bekannter Weise hergestellt,

z.B. durch Verstrecken des Wirkstoffs mit Lösungsmitteln und/oder Trägerstoffen, gegebenenfalls unter Verwendung von Emulgiermitteln und Dispergiermitteln, wobei im Falle der Benutzung von Wasser als Verdünnungsmittel auch andere organische Lösungsmittel als Hilfslösungsmittel verwendet werden können. Als Hilfsstoffe kommen dafür im wesentlichen in Frage: Lösungsmittel wie Aromaten (z.B. Xylol, Benzol), chlorierte Aromaten (z.B. Chlorbenzole), Paraffine (z.B. Erdölfraktionen), Alkohole (z.B. Methanol, Butanol), Amine (z.B. Ethanolamin, Dimethylformamid) und Wasser; Trägerstoffe wie natürliche Gesteinsmehle (z.B. Kaoline, Tonerden, Talkum, Kreide) und synthetische Gesteinsmehle (z.B. hochdisperse Kieselsäure, Silikate); Emulgiermittel wie nichtionogene und anionische Emulgatoren (z.B. Polyoxyethylen-Fettalkohol-Ether, Alkylsulfonate und Arylsulfonate) und Dispergiermittel, wie Lignin, Sulfitablaugen und Methylcellulose.

Die fungiziden Mittel enthalten im allgemeinen zwischen 0,1 und 95, vorzugsweise zwischen 0,5 und 90 Gew.% Wirkstoff.

Die Aufwandmengen liegen je nach Art des gewünschten Effektes zwischen 0,1 und 3 kg Wirkstoff oder mehr je ha. Die neuen Verbindungen können auch in Materialschutz eingesetzt werden. Bei der Anwendung der Wirkstoffe im Materialschutz, z.B. als Fungizide für Anstrichfarben und Weich-Polyvinylchlorid, betragen die Aufwandmengen 0,05 bis 5 % (Gew.%) Wirkstoff, bezogen auf das Gesamtgewicht der zu konservierenden Farben bzw. des mikrozid auszurüstenden Polyvinylchlorids. Die neuen Wirkstoffe können für den Holzschutz in Zubereitungen, wie Lösungen, Emulsionen, Pasten und Öldispersionen, angewendet werden. Die Zubereitungen enthalten im allgemeinen zwischen 0,1 und 95 Gew.% Wirkstoff, vorzugsweise 0,25 bis 50 %. Die

5 Aufwandmengen betragen je nach Art des gewünschten Effektes 0,5 bis 8 g Wirkstoff je m<sup>2</sup> zu schützender Holzoberfläche bzw. 50 bis 4000 g Wirkstoff/m<sup>3</sup> Holz. Anstrichfarben enthalten 1,5 bis 2 Gew.% Wirkstoff. Zum Schutz von Holzwerkstoffen werden die Wirkstoffe als Emulsion oder im Untermischverfahren dem Klebstoff in Mengen von 2 bis 6 Gew.% zugesetzt.

10 Die Anwendung der Wirkstoffe erfolgt durch Streichen, Spritzen, Sprühen, Tauchen oder Druckimprägnierungs- oder Diffusionsverfahren.

15 Die Mittel bzw. die daraus hergestellten gebrauchsfertigen Zubereitungen wie Lösungen, Emulsionen, Suspensionen, Pulver, Stäube, Pasten oder Granulate werden in bekannter Weise angewendet, beispielsweise durch Versprühen; Vernebeln, Verstäuben, Verstreuen, Beizen oder Gießen.

20 Die erfindungsgemäßen Mittel können in diesen Anwendungsformen auch zusammen mit anderen Wirkstoffen vorliegen, wie z.B. Herbiziden, Insektiziden, Wachstumsregulatoren und Fungiziden, oder auch mit Düngemitteln vermischt und ausgebracht werden. Beim Vermischen mit Fungiziden erhält man dabei in vielen Fällen eine Vergrößerung des fungiziden Wirkungsspektrums.

30 Die folgende Liste von Fungiziden, mit denen die erfindungsgemäßen Verbindungen kombiniert werden können, soll die Kombinationsmöglichkeiten erläutern, nicht aber einschränken.

35 Fungizide, die mit den erfindungsgemäßen Verbindungen kombiniert werden können, sind beispielsweise:

- Schwefel,  
Dithiocarbamate und deren Derivate, wie  
Ferridimethyldithiocarbamat,  
Zinkdimethyldithiocarbamat,  
5 Mangan-Zink-ethylendiamin-bis-dithiocarbamat und  
Zinkethylenbisdithiocarbamat,  
Tetramethylthiuramdisulfide,  
Ammoniak-Komplex von Zink-(N,N-ethylen-bis-dithiocarbamat)  
und  
10 N,N'-Polyethylen-bis-(thiocarbamoyl)-disulfid,  
Zink-(N,N'-propylen-bis-dithiocarbamat),  
Ammoniak-Komplex von Zink-(N,N'-propylen-bis-dithiocar-  
bamat) und N,N'-Polypropylen-bis-(thiocarbamoyl)-disulfid;  
15 Nitroderivate, wie  
Dinitro-(1-methylheptyl)-phenylcrotonat,  
2-sec.-Butyl-4,6-dinitrophenyl-3,3-dimethylacrylat,  
2-sec.-Butyl-4,6-dinitrophenyl-isopropylcarbonat;  
20 heterocyclische Substanzen, wie  
N-(1,1,2,2-Tetrachlorethylthio)-tetrahydrophthalimid,  
N-Trichlormethylthio-tetrahydrophthalimid,  
2-Heptadecyl-2-imidazolin-acetat  
2,4-Dichlor-6-(o-chloranilino)-s-triazin  
25 O,O-Diethyl-phthalimidophosphonothioat  
5-Amino-1-(bis-(dimethylamino)-phosphinyl)-3-phenyl-  
-1,2,4-triazol)  
2,3-Dicyano-1,4-Dithioanthrachinon  
2-Thio-1,3-dithio-(4,5-b)-chinoxalin  
30 1-(Butylcarbamoyl)-2-benzimidazol-carbaminsäuremethylester  
4-(2-Chlorphenylhydrazono)-3-methyl-5-isoxazolon  
Pyridin-2-thio-1-oxid  
8-Hydroxychinolin bzw. dessen Kupfersalz  
2,3-Dihydro-5-carboxanilido-6-methyl-1,4-oxathiin-4,4-  
35 -dioxid

- 2,3-Dihydro-5-carboxanilido-6-methyl-1,4-oxathiin  
2-(Furyl-(2))-benzimidazol  
Piperazin-1,4-diylbis-(1-(2,2,2-trichlor-ethyl)-formamid  
2-(Thiazolyl-(4))-benzimidazol  
5 5-Butyl-2-dimethylamino-4-hydroxy-6-methyl-pyrimidin  
Bis-(p-chlorphenyl)-3-pyridinmethanol  
1,2-Bis-(3-ethoxycarbonyl-2-thioureido)-benzol  
1,2-Bis-(3-methoxycarbonyl-2-thioureido)-benzol  
sowie verschiedene Fungizide, wie  
10 Dodecylguanidinacetat  
3-(3-(3,5-Dimethyl-2-oxycyclohexyl)-2-hydroxyethyl)-  
-glutarimid  
Hexachlorbenzol  
N-Dichlorfluormethylthio-N',N'-dimethyl-N-phenyl-schwe-  
15 felsäurediamid  
2,5-Dimethyl-furan-3-carbonsäureanilid  
2-Methyl-benzoesäure-anilid  
2-Jod-benzoesäure-anilid  
1-(3,4-Dichloranilino)-1-formylamino-2,2,2-trichlorethan  
20 2,6-Dimethyl-N-tridecyl-morpholin bzw. dessen Salze  
2,6-Dimethyl-N-cyclododecyl-morpholin bzw. dessen Salze  
DL-Methyl-N-(2,6-dimethyl-phenyl)-N-furoyl(2)-alaninat,  
DL-N-(2,6-Dimethyl-phenyl)-N-(2'-methoxyacetyl)-alanin-  
-methylester,  
25 5-Nitro-isophthalsäure-di-isopropylester,  
  
1-(1',2',4'-Triazolyl-1')-[1-(4'-chlorphenoxy)]-3,3-di-  
methylbutan-2-on,  
1-(1',2',4'-Triazolyl-1')-[1-(4'-chlorphenoxy)]-3,3-di-  
30 methylbutan-2-ol,  
N-(2,6-Dimethylphenyl)-N-chloracetyl-D,L-2-aminobutyrol-  
acton,  
N-(n-Propyl)-N-(2,4,6-trichlorphenoxyethyl)-N'-imidazol-  
-yl-harnstoff,  
35

- N-Cyclohexyl-N-methoxy-2,5-dimethyl-furan-3-carbonsäure-  
amid,
- 2,4,5-Trimethyl-furan-3-carbonsäureanilid,
- 5 5-Methyl-5-vinyl-3-(3,5-dichlorphenyl)-2,4-dioxo-1,3-  
-oxazolidin,  
5-Methoxymethyl-5-methyl-3-(3,5-dichlorphenyl)-2,4-dioxo-  
-1,3-oxazolidin,  
N-[3-(p-tert.-Butylphenyl)-2-methyl-propyl]-cis-2,6-di-  
10 methylmorpholin.
- N-Formyl-N-morpholin-2,2,2-trichlorethylacetal  
1-[2-(2,4-Dichlorphenyl)-4-ethyl-1,3-dioxolan-2-yl-  
-methyl]-2H-1,2,4-triazol  
15 1-[2-(2,4-Dichlorphenyl)-4-n-propyl-1,3-dioxolan-2-yl-  
-methyl]-1H-1,2,4-triazol.
- Organozinnverbindungen, wie Tributylzinnoxid und Tributyl-  
zinnbenzoat
- 20 Methylenbisthiocyanat  
Alkyl-dimethyl-benzylammoniumchlorid  
Cetyl-pyridiniumchlorid  
Chlorierte Phenole, wie Tetra- und Pentachlorphenol  
Tetrachlorisophthalsäure-dinitril  
25 2-Halogenbenzoesäureanilid  
N-Cyclohexyl-N-methoxy-2,5-dimethyl-furan-3-carbonsäure-  
amid  
N,N-Dimethyl-N'-phenyl-(N-fluormethylthio)-sulfamid  
N-Phenyl-N,N'-dimethyl-N'-fluordichlormethyl-thiosulfonyl-  
30 -diamid  
Benzimidazol-2-carbaminsäure-methylester  
2-Thiocyanomethyl-thiobenzothiazol  
Kupfernaphthenat  
Kupfer-6-oxychinolin  
35

Alkali- und Metallsalze des N'-Hydroxy-N-cyclohexyl-di-  
azeniumoxide

Für die folgenden Versuche wurden zu Vergleichszwecken die  
bekannten Wirkstoffe

1-(2,4-Dichlorphenyl)-2-(imidazol-1-yl)-ethan-1-ol A  
(FR-22 49 616) und

(2,4-Dichlorphenyl)-1,2,4-triazol-1-yl-methylketon B

(DE-OS 24 31 407)

verwendet.

#### Versuch 1

Wirksamkeit gegen Weizenmehltau

Blätter von in Töpfen gewachsenen Weizenkeimlingen der  
Sorte "Jubilar" wurden mit wässriger Spritzbrühe, die 80 %  
(Gew.%) Wirkstoff und 20 % Emulgiermittel in der Trocken-  
substanz enthielt, besprüht und 24 Stunden nach dem An-  
trocknen des Spritzbelages mit Oldien (Sporen) des Weizen-  
mehltaus (*Erysiphe graminis* var. *tritici*) bestäubt. Die  
Versuchspflanzen wurden anschließend im Gewächshaus bei  
Temperaturen zwischen 20 und 22°C und 75 bis 80 % relati-  
ver Luftfeuchtigkeit aufgestellt. Nach 7 Tagen wurde das  
Ausmaß der Mehлтаuentwicklung ermittelt.

Das Ergebnis des Versuches zeigte, daß beispielsweise die  
Verbindungen 1, 28, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 42, 44 und 46  
bei Anwendung als 0,025; 0,006; 0,0015 %igen Spritzbrühen  
eine bessere fungizide Wirkung hatten (beispielsweise  
100 %ige Wirkung) als die Wirkstoffe A oder B (beispiels-  
weise 90 %ige Wirkung).

Versuch 2

Wirksamkeit gegen Weizenbraunrost.

5 Blätter von in Töpfen gewachsenen Weizensämlingen der  
Sorte "Jubilar" wurden mit Sporen des Braunrostes  
(*Puccinia recondita*) bestäubt. Danach wurden die Töpfe für  
24 Stunden bei 20 bis 22°C in eine Kammer mit hoher Luft-  
feuchtigkeit (90 bis 95 %) gestellt. Während dieser Zeit  
keimten die Sporen aus und die Keimschläuche drangen in  
10 das Blattgewebe ein. Die infizierten Pflanzen wurden an-  
schließend mit wässrigen Spritzbrühen, die 80 % Wirkstoff  
und 20 % Emulgiermittel in der Trockensubstanz enthielten,  
tropfnaß gespritzt. Nach dem Antrocknen des Spritzbelages  
15 wurden die Versuchspflanzen im Gewächshaus bei Tempera-  
turen zwischen 20 und 22°C und 65 bis 70 % relativer Luft-  
feuchte aufgestellt. Nach 8 Tagen wurde das Ausmaß der  
Rostpilzentwicklung auf den Blättern ermittelt.

20 Das Ergebnis des Versuches zeigte, daß die Verbindungen 3,  
4, 6, 10, 11, 30, 31, 32, 33, 34, 38, 41, 42, 43, 44 und  
46 bei Anwendung als 0,025; 0,006; 0,0015 %ige Spritz-  
brühen eine bessere fungizide Wirkung (beispielsweise  
100 %ige Wirkung) hatten als die Wirkstoffe A oder B (bei-  
spielsweise 50 %ige Wirkung).

Versuch 3

Wirksamkeit gegen Gurkenmehltau

30 Blätter von in Töpfen gewachsenen Gurkenkeimlingen der  
Sorte "Chinesische Schlange" wurden im Zweiblattstadium  
mit einer Sporensuspension des Gurkenmehltaus (*Erysiphe  
cichoracearum*) besprüht. Nach etwa 20 Stunden wurden die  
Versuchspflanzen mit wässriger Spritzbrühe, die 80 % Wirk-  
stoff und 20 % Emulgiermittel in der Trockensubstanz ent-  
35 hielt, bis zur Tropfnässe besprüht. Nach dem Antrocknen des



5 " Spritzbelages wurden sie anschließend im Gewächshaus bei Temperaturen zwischen 20 und 22°C und 70 bis 80 % relativer Luftfeuchtigkeit aufgestellt. Zur Beurteilung der Wirksamkeit der neuen Stoffe wurde das Ausmaß der Pilzentwicklung nach 21 Tagen beurteilt.

10 Das Ergebnis des Versuches zeigt, daß beispielsweise die Verbindungen 1, 4, 6, 10, 11, 12, 14, 15, 18, 19, 28, 31, 32, 33, 34, 36, 38, 40, 41, 42, 43, 44 und 45 bei Anwendung als 0,025 %ige Spritzbrühe eine gute fungizide Wirkung hatten (beispielsweise 100 %ige Wirkung).

#### Versuch 4

15 Wirksamkeit gegen Botrytis cinerea an Paprika

15 Paprikasämlinge der Sorte "Neusiedler Ideal Elite" wurden, nachdem sich 4 bis 5 Blätter gut entwickelt hatten, mit wäßrigen Suspensionen, die 80 % Wirkstoff und 20 % Emulgiermittel in der Trockensubstanz enthielten, tropfnaß gespritzt. Nach dem Antrocknen des Spritzbelages wurden 20 die Pflanzen mit einer Konidienaufschwemmung des Pilzes Botrytis cinerea besprüht und bei 22 bis 24°C in eine Kammer mit hoher Luftfeuchtigkeit gestellt. Nach 5 Tagen 25 hatte sich die Krankheit auf den unbehandelten Kontrollpflanzen so stark entwickelt, daß die entstandenen Blattnekrosen den überwiegenden Teil der Blätter bedeckten.

30 Das Ergebnis des Versuches zeigte, daß beispielsweise die Verbindungen 1, 3, 4, 6, 10, 11, 12, 19, 30, 31, 32, 33, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 42, 44 und 46 bei Anwendung als 0,05 %ige Spritzbrühe eine bessere fungizide Wirkung hatten (beispielsweise 97 %ige Wirkung) als die Wirkstoffe A oder B (beispielsweise 70 %ige Wirkung).

Versuch 5

5 Filtrierpapierscheiben mit einem Durchmesser von 13 mm und einer Stärke von 1 mm werden mit 0,2 ml Lösungen getränkt, die jeweils 200 Teile Wirkstoff je Million Teile Lösung (ppm) enthalten. Die Scheiben werden dann auf einem 2 %igen Malzextraktagar in Petrischalen gelegt, die zuvor getrennt mit Sporen des holzverfärbenden Pilzes *Pullularia pullulans* beimpft wurden. Anschließend werden die Schalen 10 3 Tage lang bei 22 bis 24°C bebrütet. Nach dieser Zeit hat sich der Pilz in den Kontrollschalen sehr gut entwickelt.

15 Die fungizide Wirksamkeit der Wirkstoffe wird anhand der um die Filtrierpapierscheiben herum entstandenen pilzfreien Zonen (Hemmhöfe) wie folgt beurteilt:

- kein Hemmhof (keine fungizide Wirksamkeit)
- + kleiner Hemmhof 2 mm (geringe fungizide Wirksamkeit)
- 20 ++ mittlerer Hemmhof 2 bis 6 mm (gute fungizide Wirksamkeit)
- +++ großer Hemmhof 6 mm (sehr gute fungizide Wirksamkeit)

25	Wirkstoff Nr.	Wirksamkeit gegen <i>Pullularia pullulans</i>
	22	+++
	42	+++
30	50	+++
	Kontrolle	-

Versuch 6

Die Wirkstoffe werden in Aceton gelöst, in Mengen von  
40 ppm einem verflüssigten 5 %igen Malzextraktagar zuge-  
5 setzt. Der Agar wird in Petrischalen ausgegossen und nach  
dem Erstarren werden die fungizidhaltigen Nähragarplatten  
zentral mit Myzel der holzerstörenden Pilze *Coniophora*  
*puteana* und *Trametes versicolor*, des Moderfäule und Stock-  
flecken verursachenden Pilzes *Chaetomium globosum* sowie  
10 mit Sporen des grünen Holzsimmels *Trichoderma viride*  
beimpft.

Nach fünftägiger Bebrütung der Schalen bei 25°C wird die  
Entwicklung der Pilzkolonien auf dem Nährboden im Ver-  
15 gleich mit der Kontrolle (ohne Wirkstoff-Zusatz) beur-  
teilt:

- 0 = kein Pilzwachstum (Pilzmyzel abgetötet)  
1 = geringes Pilzwachstum (bis 1/3 der Agaroberfläche be-  
20 wachsen)  
3 = mittleres Pilzwachstum (bis 2/3 der Agaroberfläche  
bewachsen)  
5 = ungehemmtes Pilzwachstum (gesamte Agaroberfläche be-  
wachsen)

25

30

35

Wirkstoff, Nr.	Wirksamkeit gegen ...			
	Coniophora puteana	Trametes versicolor	Chaetomium globosum	Trichoderma viride
10	0	0	0	0
14	0	0	0	0
15	0	0	0	0
22	1	0	3	1
23	0	0	1	1
42	0	0	0	0
44	0	0	0	0
45	0	0	1	0
46	0	0	1	0
48	0	0	0	0
49	0	0	0	0
50	0	0	1	0
Kontrolle (ohne Wirk- stoff)	5	5	5	5

Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung.

I. Herstellung der Ausgangsstoffe

5 Beispiel A

In eine Lösung von 229 g 2,4-Dichlorbenzyltriphenylphosphoniumchlorid und 800 ml trockenem Methanol wurden bei 10°C 63,6 g Kalium-tert.-butylat in 300 ml trockenem  
10 Methanol eingetragen und nach einer halben Stunde 77,2 g 4-Chloracetophenon zugegeben. Die Reaktionslösung wurde 3 Stunden unter Rückfluß gekocht, dann bei Raumtemperatur das abgeschiedene Salz abfiltriert und das Filtrat im Vakuum eingedampft. Durch Digerieren des Rückstandes mit  
15 Petrolether (50 bis 70°C) wurde vom Triphenylphosphinoxid abgetrennt und die Lösung im Vakuum eingedampft.

Der Rückstand wurde in 1 l Tetrachlorkohlenstoff aufgenommen und mit 81,7 g N-Bromsuccinimid und 4 g 2,2'-Azoisobuttersäuredinitril unter Rückfluß gekocht. Nach beendeter  
20 Reaktion wurde das Succinimid durch Filtration abgetrennt, das Filtrat im Vakuum eingedampft und der Rückstand aus Methanol umkristallisiert. Man erhielt 73,4 g (38,8 %) Z-1-(2,4-Dichlorphenyl)-2-(4-chlorphenyl)-3-brom-propen-1,  
25 Fp = 128°C.

Beispiel B

Zu 14,6 g Magnesiumspänen in 400 ml trockenem Diethylether wurden 118 g 2,4-Dichlorbenzylchlorid bei Siedetemperatur  
30 zugetropft. Nach Beendigung der Reaktion gab man 77,3 g 4-Chloracetophenon in 400 ml trockenem Diethylether hinzu. Anschließend zersetzte man mit wäßriger Ammoniumchlorid-Lösung, trennte die organische Phase ab, wusch sie  
35 neutral und trocknete über Natriumsulfat. Nach dem Ein-

engen im Vakuum wurde der Rückstand in 1 l Toluol aufgenommen und mit 4 g 4-Methylbenzolsulfonsäure am Wasserabscheider zum Rückfluß erhitzt. Nach beendeter Dehydratisierung, wurde die Toluol-Phase mit Natriumcarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abgedampft. Der Rückstand lieferte aus Methanol 107 g (71,9 %) E-1-(2,4-Dichlorphenyl)-2-(4-chlorphenyl)-propen-1, Fp = 84 bis 85°C.

#### 10 Beispiel C

104 g E-1-(2,4-Dichlorphenyl)-2-(4-chlorphenyl)-propen-1 wurden mit 62,3 g N-Bromsuccinimid und 5 g 2,2'-Azoisobuttersäuredinitril in 1 l Tetrachlorkohlenstoff unter Rückfluß gekocht, das ausgeschiedene Succinimid abfiltriert und das Filtrat im Vakuum eingedampft.

Behandeln des Rückstandes mit Methanol ergab 91,5 g (69,4 %) Z-1-(2,4-Dichlorphenyl)-2-(4-chlorphenyl)-3-brompropen-1, Fp = 128°C.

#### Beispiel D

58,9 g Z-1-(2,4-Dichlorphenyl)-2-(4-chlorphenyl)-3-brompropen-1 (vgl. Beispiel A) wurden mit 52,3 g 3-Chlorperoxybenzoesäure in 590 ml Chloroform unter Rückfluß gekocht. Nach beendeter Reaktion wurde die Chloroform-Phase mit wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser säurefrei gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Aus dem Rückstand erhielt man mit Methanol zwei Kristallfraktionen:

1. 41,3 g (70,2 %) 2-Brommethyl-2-(4-chlorphenyl)-3-(2,4-dichlorphenyl)-oxiran (Isomer A), Fp = 98 bis 99°C und

2. 12 g (20,4 %) 2-Brommethyl-2-(4-chlorphenyl)-3-(2,4-dichlorphenyl)-oxiran (Isomer B), Fp = 93 bis 95°C.

## II. Herstellung der Endprodukte

### Beispiel 1

Eine Lösung von 10 g 2-Brommethyl-2-(4-chlorphenyl)-3-(2,4-dichlorphenyl)-oxiran (Isomer A) (vgl. Beispiel D) in 50 ml N,N-Dimethylformamid wurde bei 100°C zu einer Schmelze aus 15,6 g Imidazol mit 1,37 g Natriummethylat, aus der man das freigesetzte Methanol zuvor abdestillieren ließ, zugetropft. Nach 8 Stunden wurde die Reaktionslösung auf Wasser gegeben und mit Essigsäureethylester extrahiert; die organische Phase wurde mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde an einer Kieselgelsäule mit Methylenchlorid/Methanol (100:2) chromatographiert. Die gereinigten Fraktionen wurden eingedampft und aus Diisopropylether kristallisiert. Man erhielt 4,6 g (47,5 %) 2-(1H-Imidazol-1-yl-methyl)-2-(4-chlorphenyl)-3-(2,4-dichlorphenyl)-oxiran (Isomer A), Fp = 102 bis 103°C.

### Beispiel 2

6,2 g Imidazol und 1,3 g Natriumhydrid (50 %ige Dispersion in Mineralöl) wurden in 50 ml N,N-Dimethylformamid vorgelegt und bei Raumtemperatur mit einer Lösung aus 12 g 2-Brommethyl-2-(4-chlorphenyl)-3-(2,4-dichlorphenyl)-oxiran (Isomer B) (vgl. Beispiel D) und 5 g Kaliumiodid in 50 ml N,N-Dimethylformamid versetzt. Nach 8 h wurde die Reaktionslösung auf Wasser gegeben und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abgedampft.

Der Rückstand wurde aus Diisopropylether umkristallisiert und lieferte 9,4 g (82,5 %) 2-(1H-Imidazol-1-yl-methyl)-2-(4-chlorphenyl)-3-(2,4-dichlorphenyl)-oxiran (Isomer B), Fp = 109°C.

5

Beispiel 3

20,9 g 1,2,4-Triazol und 4,4 g Natriumhydrid (50 %ige Dispersion in Mineralöl) wurden in 150 ml N,N-Dimethylformamid vorgelegt und bei Raumtemperatur mit einer Lösung aus 39,2 g 2-Brommethyl-2-(4-chlorphenyl)-3-(2,4-dichlorphenyl)-oxiran (Isomer A) (vgl. Beispiel D) und 16,6 g Kaliumiodid in 150 ml N,N-Dimethylformamid versetzt. Nach 8 h wurde wie in Beispiel 2 aufgearbeitet und man erhielt aus Diisopropylether 31 g (81,9 %) 2-(1,2,4-Triazol-1-yl-methyl)-2-(4-chlorphenyl)-3-(2,4-dichlorphenyl)-oxiran (Isomer A), Fp = 119°C.

Entsprechend Beispiel 1 und 2 wurden bzw. können die in Tabelle I aufgeführten Verbindungen hergestellt werden.

25

30

35



## Tabelle

Beispiel Nr.	A	B	Z	Diastereomer	Fp. [°C]
4	4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH	A	152-153
5	4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH	A	143-144
6	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	2,4-Cl <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	CH	A	103
7	4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	2,4-Cl <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	CH	A	107-108
8	2,4-Cl <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH	A	135
9	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH	A	138
10	4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	2,4-Cl <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	N	A	133-134
11	CH <sub>3</sub>	2,4-Cl <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	CH	B	113-117,5
12	CH <sub>3</sub>	2,4-Cl <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	CH	A	98-104
13	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	N	A	79-80
14	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH	A x HCl	214-216
15	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	N	A x HCl	148
16	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH	A	75
17	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	2,4-Cl <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	N	A	124
18	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	2,4-Cl <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	CH	A	95
19	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH	B	160-162
20	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	N	A	176-177

Beispiel Nr.	A	B	Z	Diastereomer	Fp. [°C]
21	2,4-Cl <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	4-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH	A	132-134
22	CH <sub>3</sub>	2,4-Cl <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	N	A	105-108
23	CH <sub>3</sub>	2,4-Cl <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	N	B	80- 85
24	CH <sub>3</sub>	2,4-Cl <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	N	A:B = 1:1	70- 81
25	4-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH	A	100-152
26	4-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	N	A	105-107
27	4-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	2,4-Cl <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	CH	A	101-113
28	4-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	2,4-Cl <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	N	A	108-111
29	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	3-OCH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH	A x HCl	173
30	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	3-OCH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	N	A	77
31	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	2,4-Cl <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	N	A	159-161
32	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	3-CF <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH	A	101-104
33	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	3-CF <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	N	A	107-109
34	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	3-CF <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH	A	77- 78,5
35	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	3-CF <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	N	A x HCl	131-133
36	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH	A	108-110
37	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH	A	130-132
38	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH	A	105-106
39	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	N	A	116-118
40	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	N	A	114-115

Nr.	A	B	Z	Diastereomer	Fp. [°C]
41	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	N	A	106-110
42	4-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	N	A	163-165
43	4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	N	A	115-120
44	4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	N	A	115-120
45	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	N	A	112-117
46	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	N	A	115-119
47	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH	A	114-116
48	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH	B	179-181
49	2,4-Cl <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH	A	135-139
50	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	N	B	219-223
51	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	N	B	210-213
52	2,4-Cl <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	N	A	108-110
53	2,4-Cl <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH	A	Harz
54	2,4-Cl <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH	B	118-121
55	2,4-Cl <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	N	A	Harz
56	2,4-Cl <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	N	B	Harz
57	4-(SO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH	A	193-195
58	4-(SO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH	B	204-205
59	4-(SO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	N	A	132-135
60	4-(SO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	N	B	175-177

Beispiel Nr.	A	B	Z	Diastereomer	Fp. [°C]
61	2,4-Cl <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	N	A	
62	4-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH		
63	2-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH		
64	2-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	N		
65	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	3-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH		
66	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	3-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	N		
67	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	3,4-Cl <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	CH		
68	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	3,4-Cl <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	N		
69	3,5-Cl <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH		
70	3,5-Cl <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	N		
71	2-OCH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	2,4-Cl <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	CH		
72	2-OCH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	2,4-Cl <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	N		
73	3,4-(O-CH <sub>2</sub> -O)-C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH		
74	3,4-(O-CH <sub>2</sub> -O)-C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	N		
75	4-O-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	2,4-Cl <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	CH		
76	4-O-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	2,4-Cl <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	N		
77	4-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH		
78	4-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	N		
79	4-(O-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH		
80	4-(O-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	N		

Beispiel Nr.	A	B	Z	Diastereomer	Fp. [°C]
81	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	4-NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH		
82	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	4-NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	N		
83	2-C <sub>10</sub> H <sub>7</sub>	2,4-Cl <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	CH	A	135
84	2-C <sub>10</sub> H <sub>7</sub>	2,4-Cl <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	N	A	151
85	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	1-C <sub>10</sub> H <sub>7</sub>	CH		
86	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	1-C <sub>10</sub> H <sub>7</sub>	N		
87	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH	A	115-120
88	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	N	A	105-108
89	2-C <sub>10</sub> H <sub>7</sub>	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH	A	140
90	2-C <sub>10</sub> H <sub>7</sub>	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	N	A	107
91	2,4-Cl <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	4-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH	B	142-143
92	3,4-Cl <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	N	A	130-134
93	4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> (Salz mit 1/2 Mol CuCl <sub>2</sub> )	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH	A	198-200

## Beispiele für pharmazeutische Zubereitungen:

Beispiel A

## 5     Tablette mit 250 mg Wirkstoff

Zusammensetzung für 1000 Tabletten:

	Wirkstoff des Beispiels Nr. 3	250 g
10	Kartoffelstärke	100 g
	Milchzucker	50 g
	Gelatinelösung 4 %	45 g
	Talkum	10 g

## 15     Herstellung:

Der fein gepulverte Wirkstoff, Kartoffelstärke und Milchzucker werden gemischt. Die Mischung wird mit ca. 45 g 4 % Gelatinelösung durchfeuchtet, feinkörnig granuliert und getrocknet. Das trockene Granulat wird gesiebt, mit 10 g Talkum vermischt und auf einer Rundläufer-Tablettiermaschine zu Tabletten verpreßt. Die Tabletten werden in dicht schließende Behälter aus Polypropylen gefüllt.

Beispiel B

25

Creme aus 1 % Wirkstoff

	Wirkstoff des Beispiels Nr. 3	1,0 g
	Glycerimonostearat	10,0 g
30	Cetylalkohol	4,0 g
	Polyethylenglykol-400-stearat	10,0 g
	Polyethylenglykol-sorbitanmonostearat	10,0 g
	Propylenglykol	6,0 g
	p-Hydroxybenzoesäuremethylester	0,2 g
35	Entmineralisiertes Wasser	ad 100,0 g

## Herstellung:

Der feinst gepulverte Wirkstoff wird mit Propylenglykol suspendiert und die Suspension in die auf 65°C erwärmte Schmelze aus Glycerinmonostearat, Cetylalkohol, Poly-  
5 ethylenglykol-400-stearat und Polyethylenglykolsorbitanmonostearat gerührt. In diese Mischung wird die 70°C heiße Lösung des p-Hydroxybenzoesäuremethylesters in Wasser emulgiert. Nach dem Erkalten wird die Creme über eine Kolloidmühle homogenisiert und in Tuben abgefüllt.

10

Beispiel C

Puder mit 1 % Wirkstoff

15	Wirkstoff des Beispiels Nr. 3	1,0 g
	Zinkoxid	10,0 g
	Magnesiumoxid	10,0 g
	Hochdisperses Siliciumdioxid	2,5 g
	Magnesiumstearat	1,0 g
20	Talkum	74,5 g

## Herstellung:

Der Wirkstoff wird auf einer Luftstrahlmühle mikronisiert und mit den anderen Bestandteilen homogen vermischt. Die  
25 Mischung wird durch ein Sieb (Maschenweite Nr. 7) geschlagen und in Polyethylenbehälter mit Streueinsatz abgefüllt.

Beispiele für Fungizid-Zubereitungen:

30 Beispiel a

Man vermischt 90 Gewichtsteile der Verbindung des Beispiels 5 mit 10 Gewichtsteilen N-Methyl-alpha-pyrrolidon und erhält eine Lösung, die zur Anwendung in Form klein-  
35 ster Tropfen geeignet ist.

Beispiel b

10 Gewichtsteile der Verbindung des Beispiels 7 werden in einer Mischung gelöst, die aus 90 Gewichtsteilen Xylol, 6 Gewichtsteilen des Anlagerungsproduktes von 8 bis 10 Mol Ölsäure-N-monoethanolamid, 2 Gewichtsteilen Calciumsalz der Dodecylbenzolsulfonsäure und 2 Gewichtsteilen des Anlagerungsproduktes von 40 Mol Ethylenoxid an 1 Mol Ricinusöl besteht.

Beispiel c

20 Gewichtsteile der Verbindung des Beispiels 8 werden in einer Mischung gelöst, die aus 60 Gewichtsteilen Cyclohexanon, 30 Gewichtsteilen Isobutanol, 10 Gewichtsteilen des Anlagerungsproduktes von 40 Mol Ethylenoxid an 1 Mol Ricinusöl besteht. Durch Eingießen und feines Verteilen der Lösung in Wasser erhält man eine wäßrige Dispersion.

Beispiel d

20 Gewichtsteile der Verbindung des Beispiels 10 werden in einer Mischung gelöst, die aus 25 Gewichtsteilen Cyclohexanon, 65 Gewichtsteilen einer Mineralölfraction vom Siedepunkt 210 bis 280°C und 10 Gewichtsteilen des Anlagerungsproduktes von 40 Mol Ethylenoxid an 1 Mol Ricinusöl besteht. Durch Eingießen und feines Verteilen der Lösung in Wasser erhält man eine wäßrige Dispersion.

Beispiel e

80 Gewichtsteile der Verbindung des Beispiels 14 werden mit 3 Gewichtsteilen des Natriumsalzes der Diisobutyl-naphthalin-alpha-sulfonsäure, 10 Gewichtsteilen des Natriumsalzes einer Ligninsulfonsäure aus einer Sulfitablaue und



7 Gewichtsteilen pulverförmigem Kieselsäuregel gut vermisch und in einer Hammermühle vermahlen. Durch feines Verteilen der Mischung in Wasser erhält man eine Spritzbrühe.

5

Beispiel f

3 Gewichtsteile der Verbindung des Beispiels 15 werden mit 97 Gewichtsteilen feinteiligem Kaolin innig vermischt. Man erhält auf diese Weise ein Stäubemittel, das 3 Gew.% des Wirkstoffs enthält.

10

Beispiel g

30 Gewichtsteile der Verbindung des Beispiels 16 werden mit einer Mischung aus 92 Gewichtsteilen pulverförmigem Kieselsäuregel und 8 Gewichtsteilen Paraffinöl, das auf die Oberfläche dieses Kieselsäuregels gesprüht wurde, innig vermischt. Man erhält auf diese Weise eine Aufbereitung des Wirkstoffs mit guter Haftfähigkeit.

15

20

Beispiel h

40 Gewichtsteile der Verbindung des Beispiels 18 werden mit 10 Teilen Natriumsalz eines Phenolsulfonsäure-harnstoff-formaldehyd-Kondensates, 2 Teilen Kieselgel und 48 Teilen Wasser innig vermischt. Man erhält eine stabile wäßrige Dispersion.

25

30 Beispiel i

20 Teile der Verbindung des Beispiels 40 werden mit 2 Teilen Calciumsalz der Dodecylbenzolsulfonsäure, 8 Teilen Fettalkoholpolyglykoether, 2 Teilen Natriumsalz eines Phenolsulfonsäure-harnstoff-formaldehyd-Kondensates und

35

68 Teilen eines paraffinischen Mineralöls innig vermischt.  
Man erhält eine stabile ölige Dispersion.

Beispiel j

5 Zur Herstellung eines öligen Holzschutzmittels mit 1 %  
Wirkstoff wird zunächst 1 Teil (Gewichtsteil) des Wirk-  
stoffs 42 unter leichtem Erwärmen in 55 Teilen einer aroma-  
tenreichen Benzinfraktion gelöst. Anschließend werden  
10 Teile eines Alkydharzes zugefügt und bei Raumtemperatur  
mit Testbenzin auf 100 Teile ergänzt.

In entsprechender Weise werden ölige Holzschutzmittel mit  
0,25 bis 5 Gew.% des Wirkstoffs hergestellt.

15 Zur Herstellung wasserabweisender Imprägnieranstriche  
können den öligen Holzschutzmitteln sog. "water repellents"  
zugemischt werden. Geeignete Substanzen sind beispielsweise  
Zinkstearat, Aluminiumstearat, Wachse. Ferner können zur  
20 Erzielung von Farbeffekten anorganische oder organische  
Pigmente in die Formulierungen eingearbeitet werden.

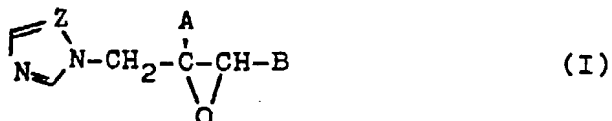
25 Zum Schutz des Holzes gegen Pilzbefall werden üblicher-  
weise 50 bis 200 ml der angeführten öligen Holzschutz-  
mittel je m<sup>2</sup> Holzoberfläche durch Streichen, Spritzen oder  
Tauchen aufgebracht.

30

35

Patentansprüche

## 1. Azolylmethyloxirane der allgemeinen Formel I



10 in welcher

A und B gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Naphthyl, Biphenyl oder Phenyl bedeuten, wobei der Phenylrest durch Halogen, Nitro, Alkyl, Alkoxy oder Halogenalkyl mit jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Phenoxy sowie den Phenylsulfonylrest substituiert sein kann,

15 Z für die CH-Gruppe oder ein Stickstoffatom steht, sowie deren physiologisch bzw. für Pflanzen verträgliche Salze.

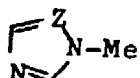
20 2. Verfahren zur Herstellung der Azolylmethyloxirane der Formel I gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man

25 a) eine Verbindung der Formel II



35

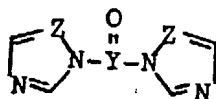
in welcher A und B die angegebenen Bedeutungen haben und L eine nukleophil substituierbare Abgangsgruppe darstellt, mit einer Verbindung der Formel III



(III)

in der Me ein Wasserstoffatom oder ein Metallatom bedeutet und Z für eine CH-Gruppe oder ein Stickstoffatom steht, zur Umsetzung bringt, oder

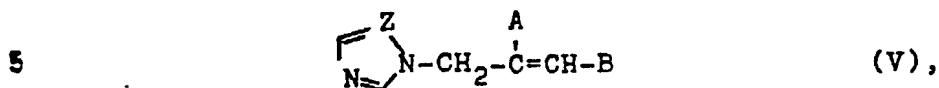
- b) eine Verbindung der Formel II, in der A und B die oben angegebenen Bedeutungen haben und L für eine Hydroxygruppe steht, mit einer Verbindung der Formel IV



(IV),

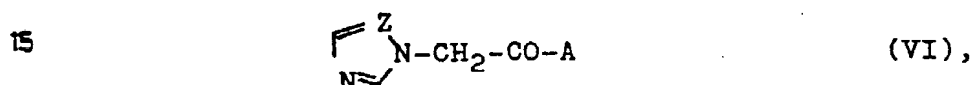
in welcher Z die angegebene Bedeutung hat und Y ein Kohlenstoff- oder ein Schwefelatom bedeutet, zur Reaktion bringt oder

c) eine Verbindung der Formel V

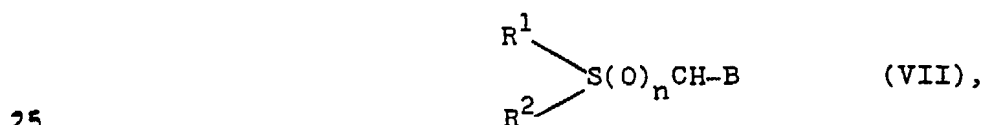


10 in welcher Z, A und B die angegebene Bedeutung haben, epoxidiert oder

d) eine Verbindung der Formel VI



20 in welcher Z und A die angegebene Bedeutung haben, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel VII



30 in welcher B die angegebene Bedeutung hat, R<sup>1</sup> sowie R<sup>2</sup>, die gleich oder verschieden voneinander sein können, eine Methyl- oder Phenyl-Gruppe bedeuten und n Null oder Eins bedeutet, zur Reaktion bringt und die so erhaltenen Verbindungen gegebenenfalls in ihre Salze mit physiologisch bzw. für Pflanzen verträglichen Säuren überführt.

3. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung gemäß Anspruch 1. 7
- 5 4. Verbindung der Formel I gemäß Anspruch 1 zur Verwendung bei der Bekämpfung von Krankheiten.
5. Fungizides Mittel, enthaltend eine Verbindung der Formel I gemäß Anspruch 1.
- 10 6. Fungizides Mittel, enthaltend eine Verbindung der Formel I gemäß Anspruch 1 und inerte Zusatzstoffe.
- 15 7. Verfahren zur Bekämpfung von Pilzen, dadurch gekennzeichnet, daß man eine fungizid wirksame Menge einer Verbindung der Formel I gemäß Anspruch 1 auf die Pilze oder auf durch Pilzbefall bedrohte Materialien, Flächen, Pflanzen oder Saatgüter einwirken läßt.

20

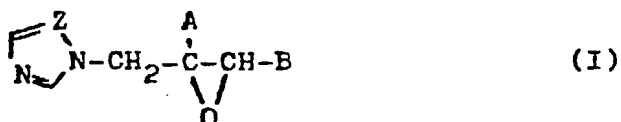
25

30

35

Patentanspruch (für Österreich)

Verfahren zur Herstellung von Azolylmethyloxiranen  
der Formel I



in welcher

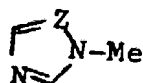
A und B gleich oder verschieden sind und unabhängig  
voneinander Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen,  
Naphthyl, Biphenyl oder Phenyl bedeuten, wobei der  
Phenylrest durch Halogen, Nitro, Alkyl, Alkoxy oder  
Halogenalkyl mit jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatomen,  
Phenoxy sowie den Phenylsulfonylrest substituiert sein  
kann,

Z für die CH-Gruppe oder ein Stickstoffatom steht,  
sowie deren physiologisch verträgliche Salze, dadurch  
gekennzeichnet, daß man

a) eine Verbindung der Formel II



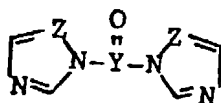
in welcher A und B die angegebenen Bedeutungen haben und L eine nukleophil substituierbare Abgangsgruppe darstellt, mit einer Verbindung der Formel III



(III)

in der Me ein Wasserstoffatom oder ein Metallatom bedeutet und Z für eine CH-Gruppe oder ein Stickstoffatom steht, zur Umsetzung bringt, oder

- b) eine Verbindung der Formel II, in der A und B die oben angegebenen Bedeutungen haben und L für eine Hydroxygruppe steht, mit einer Verbindung der Formel IV

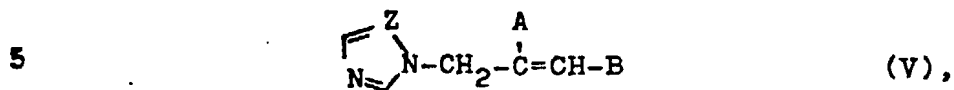


(IV),

in welcher Z die angegebene Bedeutung hat und Y ein Kohlenstoff- oder ein Schwefelatom bedeutet, zur Reaktion bringt oder

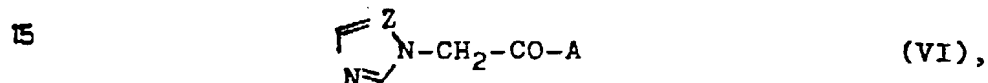


c) eine Verbindung der Formel V

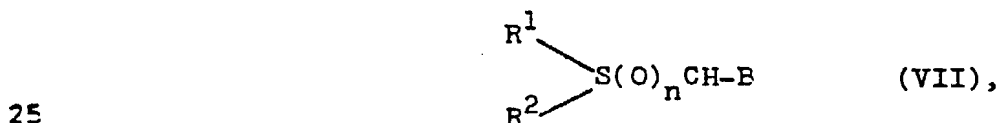


10 in welcher Z, A und B die angegebene Bedeutung haben, epoxidiert oder

d) eine Verbindung der Formel VI



20 in welcher Z und A die angegebene Bedeutung haben, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel VII



30 in welcher B die angegebene Bedeutung hat,  $\text{R}^1$  sowie  $\text{R}^2$ , die gleich oder verschieden voneinander sein können, eine Methyl- oder Phenyl-Gruppe bedeuten und n Null oder Eins bedeutet, zur Reaktion bringt und die so erhaltenen Verbindungen gegebenenfalls in ihre Salze mit physiologisch verträglichen Säuren überführt.

35